

国家市场监督管理总局 保健食品产品技术要求

国食健注G20080192

鹤善堂牌红山胶囊

【原料】

【辅料】

【生产工艺】 仙剑牌立逍遥胶囊生产工艺研究一、产品配方：红景天 500g 山药 450g 枸杞子 350g 女贞子 350g 菟丝子 350g 糊精 27g 硬脂酸镁 3g 制成1000粒，0.45g/粒二、生产工艺过程 1、原料要求：红景天、山药、枸杞子、女贞子、菟丝子饮片均符合《中华人民共和国药典》（2005版）一部的规定要求。硬脂酸镁、糊精均符合《中华人民共和国药典》（2005版）二部的规定要求。 2、生产工艺流程（1）原料预处理红景天、山药、枸杞子、女贞子、菟丝子均取其符合《中华人民共和国药典》（2005版）一部的饮片投料，其中女贞子轧破投料。（2）提取、浓缩红景天、山药、枸杞子、女贞子、菟丝子饮片加11倍量水先浸泡约0.5小时，再煎煮2次，每次加水11倍量，提取时间均为2h，滤过（200目筛网），合并两次滤液，转移至双效节能浓缩器，于80℃、压力为0.08Mpa条件下减压浓缩至相对密度为1.25—1.30（60℃）稠浸膏。（3）干燥、粉碎将稠浸膏于真空干燥箱加热至60℃、0.08MPa条件减压干燥，得干浸膏，干浸膏用万能粉碎机粉碎，过80目筛，得浸膏细粉A。（4）辅料预处理硬脂酸镁、糊精分别过80目筛，得细粉B和细粉C，备用。（5）混合取上述配方量的辅料硬脂酸镁细粉B、糊精细粉C与干浸膏细粉A于二维混合机中，混合约20分钟，得总混合细粉。（6）填充、压板在符合GMP标准的车间，操作环境相对湿度小于60%，采用自动胶囊填充机进行填充胶囊，调整胶囊装量为0.45g，选用0号胶囊壳。填充好胶囊于自动药品抛光机内抛光后，用自动水泡眼包装机进行铝塑压板包装，每板12粒。（7）外包装、检验入库外包装每盒2板，外包后再按规定进行检验，检验合格后方可入库。 3、生产环境洁净度要求本产品生产环境及管理应符合GMP要求，具体生产环境洁净度要求见“一、生产工艺简图”标示。三、相关生产工艺研究 1、提取方法和溶剂的选择由配方中各味中药的现代研究及文献资料[1] [2] [3] 表明，各药材的水煎煮成分具有缓解体力疲劳、增强体力功能，功效成分红景天苷、多糖成分均可用水提取，其水溶性成分发挥主要功效作用；而且，从上述各药材的化学成分看，各药材的成分大部分均可溶于水；另外，根据传统中药水煎煮提取的习惯，中医临床上也主要以汤剂入药，所以本产品适合选用水提法，水提较醇提也更经济、易得。因此选定水提煎煮法作为本工艺的提取工艺。 2、水提取工艺技术条件的研究 2.1、提取工艺的确定考察水煎煮提

取过程中，一般主要受加水量、提取时间和提取次数影响，因为是以红景天苷、粗多糖作为产品的功效成分，所以选用浸膏中红景天苷含量为考察指标，优选上述三个因素参数条件。设计L9（3⁴）正交试验考察具体提取工艺参数。实验按1/10的配方量进行投料，每次均先加水浸泡约0.5小时再进行实验，测定提取物干膏粉中红景天苷的含量，因素水平见表1。

因素	加水量 (A)	提取时间 (B)	提取次数 (C)	因素 (D)
1	7倍	1.0h	1	2
2	9倍	1.5h	2	3
3	11倍	2.0h	3	3

实验安排与结果，见表2。

实验序号	因素A	因素B	因素C	因素D	干浸膏中红景天苷含量 (mg/g)
1	1	1	1	1	410.7
2	1	2	1	2	463.3
3	1	3	1	3	459.0
4	2	1	2	3	512.4
5	2	2	3	1	541.2
6	2	3	1	2	507.9
7	3	1	3	2	542.5
8	3	2	1	3	73.7
9	3	3	2	1	566.6
K1	1333.0	1465.6	1392.3	1518.5	
K2	1561.5	1478.2	1542.3	1513.7	
K3	1582.8	1533.5	1542.7	1445.1	
K'1	444.33	488.53	464.10	506.17	
K'2	520.50	492.73	514.10	504.57	
K'3	527.60	511.17	514.23	481.70	
R	83.27	22.64	50.13	24.47	

用直观分析法分析：最佳的提取工艺应为A3B3C3，但因素C中，K2，K3差别很微小，考虑到生产工序操作和成本方面因素，选择水平C2。所以最佳提取工艺应为A3B3C2，其中加水量为显著性因素，即A>C>B。因此确定水煎煮提取的最佳提取工艺参数为药材用11倍量的水浸泡0.5小时，再煎煮提取2次，两次加水量均为11倍量，每次提取2小时。

2.2 浓缩方法制定

在本品制备工艺中，水煎液浓缩采用温度低、浓缩速度较快的减压浓缩方法。确定浓缩条件在80℃、0.08Mpa进行减压浓缩，稠浸膏浓缩至相对密度为1.25—1.30（60℃热测）。

2.3 干燥粉碎工艺

选用目前大多数生产企业均有条件进行的减压干燥，并控制温度不高于60℃，可以使被干燥的物料中的有效成分减少被破坏，且干燥速度快，膏体疏松易粉碎。干浸膏用粉碎机粉碎成细粉，过80目筛。

2.4 小试研究

根据即定的提取工艺进行了3次小试验证性试验，实验结果如下表3。

项目	第一次	第二次
二次原料 (kg)	2.0	2.0
总干浸膏得量 (kg)	0.423	0.415
出膏得率 (%)	21.2	20.9
平均出膏得率 (%)	21.0	

分析：小试试验三次浸膏收率比较接近，表明本工艺合理可行，适合放大生产。

3、成型工艺研究

3.1、剂型选择

在剂型选择上，我们首选固体制剂-胶囊剂，固体制剂比液体制剂更容易被患者接受，比如传统液体剂型多以汤剂为主，服用剂量较大，携带不方便，味道也不易被人接受，制成硬胶囊，可掩盖内容物的不适的苦味、腥味等不良异味，而且性质稳定、方便携带。况且胶囊剂与片剂等固体制剂不同，其制备工序简单，胶囊剂崩解比较快，功效成分也容易被吸收，所以成效迅速。

3.2、辅料的选择依据

本品内容物主要是中药材提取物，制备过程中也需要加入适量的填充剂，常用的填充剂有糊精；而且中药提取物在储藏过程中易吸潮，为避免提取物储藏过程中的易吸潮，因此加入一定量的糊精以提高其抗吸湿性。另外加入适量的硬脂酸镁作为润滑剂，以增强粉末的流动性，以提高胶囊装量的精确性。糊精：为白色、淡黄色或棕色粉末，无毒、无刺激性，是常用的胶囊稀释剂；硬脂酸镁，在食品、药品中常用的润滑剂，为白色的细粉，口服无毒。

3.3、规格的制定

根据小试提取工艺中干浸膏的平均出膏率、所需加的辅料量及每日的食用量制定本品的胶囊规格为0.45g/粒。

3.4、成型工艺研究

根据每次所需服用药材提取物浸膏量，及辅料的选择、大生产时工艺要求，进行了本产品的成型工艺的试验摸索。制定出生产成型工艺为：取干浸膏，粉碎，细粉过80目筛，加入配方量的糊精、硬脂酸镁辅料，混和均匀，取0号胶囊壳，调节装量0.45g，填充胶囊。采用提取工艺小试试验所得的干浸膏，进行2次成型工艺验证性试验，试验样品参照中华人民共和国药典2005版

（一部）附录 I L胶囊剂项下要求检测，结果各项检测均符合要求，说明本品的成型工艺合理，适合放大生产。 4、中试生产研究按照实验室工艺初步确定的工艺参数，将符合要求的原、辅料进行3个批次，每个批次30倍处方量的放大生产，比较小试与中试没有较大的偏差，因此最终确定了仙剑牌立逍遥胶囊的生产工艺，具体生产工艺流程见工艺流程简图。中试产品用于功效成分的检测，安全性毒理试验，功能学试验，稳定性试验，卫生学检验等。 4.1试验材料与仪器试验用原、辅料同小试，中试设备见表4。表4仙剑牌立逍遥胶囊中试主要生产设备名称表

设备名称	型号	设备生产厂家	提取	多功能提取罐	TQM-Va	北京同仁堂制药集团浓缩	双效节能浓缩器	SGM-1000B	温州南大制药机械公司粉碎	万能粉碎机	320型	上海远东制药机械总厂混合	二维运动混合机	EYH-1000A	常州震华干燥设备有限公司填充胶囊	胶囊填充机	NJP-1200A	北京汉翰精工制药机械公司	包装	铝塑泡罩包装机	DPP-250D	北京制药机械厂抛光	药品抛光机	JPJ-110	北京汉翰精工制药机械公司																																							
4.2中试生产批次与结果	中试生产批次与结果	见表5	表5	中试生产数据表	批号	20041205	20041209	20041213	原辅料投料量(kg)	红景天	15.0	15.0	15.0	山药	13.5	13.5	13.5	枸杞子	10.5	10.5	10.5	女贞子	10.5	10.5	10.5	菟丝子	10.5	10.5	10.5	糊精	0.8	1	0.81	0.81	硬脂酸镁	0.09	0.09	0.09	干浸膏得量(kg)	12.67	12.70	12.63	干浸膏出膏率	(%)	21.1	21.2	21.1	总混合细粉得量(kg)	13.51	13.47	13.46	理论成品得量(粒)	30000	30000	30000	实际成品得量(粒)	29172	29352	29220	成品得率(%)	97.24	97.84	97.4	由以上数据可见，各项数据接近，稳定性较好，产品成品率也较高，因此本工艺可以作为本产品大生产条件依据。参考文献： 1. 刘莱等，红景天提取工艺的优化，时珍国医国药，2004，15（4） 2. 程林等，正交实验法优选山药多糖的提取工艺，中国药物与临床，2005.9，5（9） 3. 乌兰托雅，枸杞山楂共水提取工艺研究，内蒙古医学杂志，2004，36（12）

【直接接触产品包装材料种类、名称及标准】

【装量或重量差异指标/净含量及允许负偏差指标】

【原辅料质量要求】